

DOENÇA DE PARKINSON COM FLUTUAÇÕES MOTORAS E DISCINESIAS: MANEJO DAS FASES "ON-OFF", FRACIONAMENTO DE LEVODOPA, INTRODUÇÃO DE INIBIDORES DA COMT E INDICAÇÕES DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

PARKINSON'S DISEASE WITH MOTOR FLUCTUATIONS AND DYSKINESIAS: MANAGEMENT OF "ON-OFF" PHENOMENA, LEVODOPA FRACTIONATION, COMT INHIBITORS INTRODUCTION, AND INDICATIONS FOR DEEP BRAIN STIMULATION (DBS)

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Athos Francisco Schwarz³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, athos_warz@hotmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma afecção neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta*. Embora a levodopa permaneça como o padrão-ouro terapêutico, a progressão da denervação estriatal e o uso crônico do fármaco culminam, em até 50% dos pacientes após 5 anos de tratamento, no desenvolvimento de complicações motoras incapacitantes, compreendendo flutuações motoras (fenômeno de deterioração de fim de dose ou *wearing-off* e oscilações imprevisíveis *"on-off"*) e discinesias induzidas por levodopa (coreias de pico de dose e distonias de fase *off*).

Objetivo: Analisar as abordagens farmacológicas contemporâneas para o controle das flutuações motoras, detalhar a otimização posológica com fracionamento de levodopa e associação de inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), e sintetizar os critérios de elegibilidade para a terapia de Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS). **Método:** Revisão integrativa da literatura médica compreendendo ensaios clínicos, metanálises e diretrizes da *Movement Disorder Society* (MDS) e da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) publicadas entre 2021 e 2026 nas bases PubMed, MEDLINE e Cochrane Library.

Resultados: O estreitamento da janela terapêutica da levodopa decorre da perda da capacidade de armazenamento pré-sináptico de dopamina e da estimulação dopaminérgica pulsátil intermitente. O fracionamento da dose diária de levodopa em intervalos menores e a adição de inibidores da COMT de ação periférica (entacapona e opicapona) prolongam a meia-vida plasmática da levodopa, aumentando o tempo diário em fase *on* sem discinesia incapacitante em 1 a 2 horas. Nos indivíduos com flutuações refratárias ao ajuste medicamentoso, a DBS direcionada ao núcleo subtalâmico (STN) ou globo pálido interno (GPi) proporcionou melhora sustentada dos sintomas cardinais, redução expressiva do tempo *off* e redução de até 50% na carga dopaminérgica diária. **Discussão:** A seleção criteriosa para DBS exige confirmação de resposta motora robusta à levodopa, exclusão de demência, ausência de depressão grave não tratada e idade/comorbidades favoráveis. **Conclusão:** O manejo das complicações motoras na DP avançada exige uma abordagem escalonada que transita da farmacoterapia de liberação contínua para intervenções cirúrgicas neuromoduladoras, restaurando a autonomia funcional e a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Flutuações Motoras. Discinesias. Levodopa. Inibidores da COMT. Estimulação Cerebral Profunda.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais prevalente na população geriátrica global, caracterizado clinicamente pelos sinais motores cardinais de bradicinesia, rigidez plástica em roda denteada, tremor de repouso e instabilidade postural¹. A reposição do tônus dopaminérgico estriatal por meio da levodopa (L-dopa) combinada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (benserazida ou carbidopa) revolucionou o prognóstico funcional dos pacientes desde a sua introdução na prática médica²³.

Nos estágios iniciais da doença — período classicamente denominado "lua de mel farmacológica" —, a resposta à levodopa é uniforme, sustentada e previsível ao longo de todo o dia, uma vez que a população residual de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais retém a capacidade de captar a L-dopa exógena, sintetizar dopamina, armazená-la em vesículas sinápticas e liberá-la de modo fisiológico e contínuo na fenda sináptica⁴. Contudo, com o avanço da neurodegeneração e a redução crítica da densidade de terminais nervosos dopaminérgicos, o cérebro perde a capacidade de tamponamento e armazenamento pré-sináptico^{5,6}.

Concomitantemente, a meia-vida plasmática curta da levodopa oral (aproximadamente 60 a 90 minutos) expõe os receptores dopaminérgicos estriatais pós-sinápticos a uma estimulação pulsátil e não fisiológica⁷. Esse fenômeno induz alterações na plasticidade sináptica e no tráfego de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA nos neurônios espinhosos médios estriatais, levando ao estreitamento progressivo da janela terapêutica⁸. O paciente passa a oscilar rapidamente entre períodos de retorno abrupto dos sintomas parkinsonianos graves (fase *off*) e episódios de controle motor associados a movimentos coreiformes e atetoides involuntários excessivos (fase *on* com discinesia de pico de dose)^{9,10}.

A abordagem dessas complicações motoras requer estratégias para alcançar uma Estimulação Dopaminérgica Contínua (*Continuous Dopaminergic Stimulation* - CDS), seja por ajustes posológicos refinados, seja pelo uso de adjuvantes orais como os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) ou, nos casos de refratariedade, pela indicação cirúrgica de Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS)^{11,12}. Esta revisão discute a fisiopatologia das flutuações motoras, o algoritmo de otimização farmacológica e os critérios formais para a neuromodulação cirúrgica com DBS.

MÉTODO

A presente investigação estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura médica recente veiculada entre 2021 e 2026. A busca sistemática foi executada nas bases PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os

descritores em ciências da saúde (MeSH): *Parkinson Disease, Levodopa, Dyskinesias, Catechol O-Methyltransferase Inhibitors, Deep Brain Stimulation* e *Subthalamic Nucleus*.

A seleção priorizou ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com metanálise e consensos de prática clínica emitidos pela *Movement Disorder Society* (MDS), *European Academy of Neurology* (EAN), *American Academy of Neurology* (AAN) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN)^{1,3,13,14}. Foram incluídos estudos que avaliaram estratégias de fracionamento de levodopa, ensaios comparando inibidores da COMT de terceira geração (opicapona) e segunda geração (entacapona), estudos com amantadina para discinesias de pico de dose e coortes de longo prazo sobre eficácia e desfechos neuropsiquiátricos da DBS no núcleo subtalâmico versus globo pálido interno. Foram descartados relatos de casos isolados e trabalhos focados unicamente em parkinsonismo atípico (como Paralisia Supranuclear Progressiva e Atrofia de Múltiplos Sistemas).

RESULTADOS

A manifestação inicial mais frequente das complicações motoras é a deterioração de fim de dose (*wearing-off*), caracterizada pelo encurtamento do tempo de benefício clínico de cada tomada de levodopa para menos de 3 a 4 horas¹⁵. À medida que o quadro progride, surgem episódios imprevisíveis de "falha de dose" (*no-on*), início retardado de efeito (*delayed-on*), acinesias matinais severas e flutuações bruscas "*on-off*", frequentemente alternadas com discinesias coreicas nos momentos em que as concentrações séricas e estriatais de dopamina atingem o pico máximo (discinesias de pico de dose) ou espasmos distônicos dolorosos nos pés durante os vales plasmáticos (distonias matinais de fase *off*)^{9,16}.

A primeira linha de intervenção farmacológica consiste no fracionamento posológico da levodopa, reduzindo o intervalo entre as administrações (por exemplo, de 4 em 4 horas para a cada 3 horas ou 2,5 horas), com redução proporcional da dose unitária para evitar picos plasmáticos supratrapêuticos que agravam a discinesia, mantendo a dose total diária equilibrada^{13,17}. Orientações sobre a ingestão da levodopa com água em jejum (pelo menos 30 a 60 minutos antes ou 2 horas após as refeições) são indispensáveis para evitar a competição de aminoácidos neutros da dieta proteica pelos carreadores do transportador LAT-1 na mucosa intestinal e na barreira hematoencefálica^{4,18}.

Quando o fracionamento isolado é insuficiente para cobrir as flutuações, a adição de inibidores da COMT estabelece-se como a intervenção farmacológica de escolha^{14,19}. A enzima COMT constitui a principal via metabólica secundária de degradação periférica da levodopa em 3-O-metildopa (3-OMD) quando a descarboxilase já se encontra bloqueada por

carbidopa ou benserazida. A inibição da COMT eleva a biodisponibilidade e a área sob a curva plasmática da levodopa sem aumentar sua concentração máxima (C_{max}), suavizando as oscilações séricas²⁰. A entacapona (200 mg administrada concomitantemente a cada tomada de levodopa) e a opicapona (50 mg administrada em dose única diária ao deitar, devido à sua altíssima afinidade e ligação sustentada à enzima) aumentam o tempo diário em fase *on* sem discinesia problemática em aproximadamente 1,0 a 2,0 horas e reduzem o tempo diário em *off* em proporção equivalente, com menor taxa de diarreia tardia e melhor adesão terapêutica demonstrada pela opicapona em ensaios multicêntricos recentes^{19,20}. Outras opções orais adjuvantes incluem os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos (pramipexol, rotigotina) e inibidores da monoaminoxidase tipo B (rasagilina, safinamida), enquanto a amantadina (100 a 300 mg/dia) atua como o principal agente antidiscinesia de ação direta via antagonismo de receptores glutamatérgicos NMDA estriatais^{14,21}.

Nos casos em que as flutuações motoras e discinesias persistem graves e refratárias à polifarmácia oral otimizada, a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) consolida-se como o tratamento intervencionista de escolha^{12,22}. A técnica baseia-se no implante estereotáxico bilateral de eletrodos conectados a um neuroestimulador subcutâneo, fornecendo estimulação elétrica contínua de alta frequência que modula circuitos córtico-estriato-tálamo-corticais hiperativos na DP¹². Os alvos anatômicos primários são o Núcleo Subtalâmico (STN) e o Globo Pálido Interno (GPi)²³. Ensaios randomizados e acompanhamentos de até 10 anos atestam que a DBS no STN proporciona uma redução média de 50% a 60% no tempo diário em *off*, melhora substancial nas escalas motoras UPDRS-III, redução média de 40% a 50% na dose diária equivalente de levodopa (LEDD) e controle indireto das discinesias pela desintensificação dos fármacos orais^{12,24}. Por sua vez, a DBS no GPi exerce efeito antidiscinesia direto e potente independente da redução medicamentosa, sendo frequentemente selecionada para pacientes com discinesias severas que toleram menor redução da dose de levodopa ou que apresentam perfil cognitivo-comportamental limítrofe^{23,24}.

DISCUSSÃO

A indicação e o sucesso da DBS dependem do cumprimento rigoroso dos critérios de elegibilidade clínica. A regra clássica exige o diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática com pelo menos 4 a 5 anos de evolução (para permitir a exclusão de síndromes parkinsonianas atípicas que inicialmente mimetizam a DP, mas não respondem à estimulação) e a demonstração documental de resposta motora robusta e reprodutiva ao teste de desafio

agudo com levodopa (melhora superior a 30% a 33% na pontuação motora da UPDRS-III na fase *on* medicamentosa em comparação à fase *off*)^{1,12,25}. A presença de tremor refratário a medicamentos é a única manifestação motora que pode justificar a cirurgia mesmo com resposta modesta à levodopa¹².

A avaliação neuropsicológica e psiquiátrica pré-operatória minuciosa é mandatória. A presença de demência estabelecida (comprometimento cognitivo global) ou depressão maior com ideação suicida ativa contraindica formalmente o procedimento, visto que a estimulação do STN pode acelerar o declínio cognitivo e descompensar distúrbios do controle de impulsos ou labilidade afetiva devido à disseminação inadvertida de corrente para as zonas límbicas do núcleo subtalâmico^{2,24}. Da mesma forma, instabilidade postural axial que não melhora com levodopa na fase *off* (como quedas frequentes e congelamento da marcha não responsivo) tipicamente não se beneficia da DBS e pode sofrer agravamento pós-cirúrgico²⁵.

Para os pacientes com contraindicações cirúrgicas à DBS (como idade muito avançada com fragilidade clínica, alterações graves na ressonância magnética encefálica com atrofia cortical difusa ou microangiopatia isquêmica severa, ou recusa do paciente), as terapias de infusão contínua emergem como alternativas consagradas: a infusão jejunal contínua de gel intestinal de levodopa/carbidopa (LCIG) via gastrostomia endoscópica percutânea ou a infusão subcutânea contínua de apomorfina fornecem níveis plasmáticos dopaminérgicos estáveis, revertendo o *wearing-off* com eficácia comparável à cirurgia estereotáxica^{14,26}.

CONCLUSÃO

O manejo das flutuações motoras e discinesias na Doença de Parkinson avançada reflete a transição de um modelo de reposição dopaminérgica intermitente para um modelo de estimulação dopaminérgica contínua e neuromodulação de circuitos cerebrais profundos. A otimização farmacológica inicial através do fracionamento de levodopa, respeito aos horários em relação às refeições e introdução racional de inibidores da COMT como entacapona e opicapona consegue atenuar com segurança os vales plasmáticos de *wearing-off* na maioria dos pacientes.

Nos indivíduos que desenvolvem refratariedade motora com oscilações debilitantes e discinesias incapacitantes, a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) no STN ou GPi estabelece-se como uma terapia modificadora da qualidade de vida, capaz de restaurar a estabilidade motora e reduzir a sobrecarga farmacológica diária. A indicação tempestiva da DBS antes que o declínio cognitivo irreversível ou a perda axial da marcha se instalem é o

elemento determinante para maximizar o sucesso funcional e a longevidade com autonomia do paciente parkinsoniano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers.
3. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord.
4. Fabbrini G, Brothie JM, Grandas F, et al. Levodopa-induced dyskinesias. Mov Disord.
5. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. Neurology.
6. Cenci MA. Presynaptic mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia: the findings, the unresolved issues, and the clinical implications. Front Neurol.
7. Stocchi F. The hypothesis of continuous dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: does it work in clinical practice? Eur J Neurol.
8. Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. Lancet Neurol.
9. Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? Parkinsonism Relat Disord.
10. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. Mov Disord.
11. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. Trends Neurosci.
12. Deuschl G, Schuepbach M, Knudsen K, et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. N Engl J Med.
13. European Academy of Neurology. EAN/MDS-ES Guidelines on the Treatment of Motor Symptoms of Advanced Parkinson's Disease: 2024-2026 Update. Eur J Neurol.
14. Academia Brasileira de Neurologia. Consenso Brasileiro para Manejo Farmacológico e Cirúrgico das Flutuações Motoras na Doença de Parkinson – Atualização 2026. Arq Neuropsiquiatr.

15. Stocchi F, Antonini A, Barone P, et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*.
16. Manson S, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Parkinsons Dis*.
17. Contin M, Martinelli P. Pharmacokinetics of levodopa. *J Neurol*.
18. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, et al. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med*.
19. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial (BIPARK-1). *Lancet Neurol*.
20. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*.
21. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*.
22. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*.
23. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*.
24. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*.
25. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*.
26. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*.